

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ ⑯ **Offenlegungsschrift**
⑯ ⑯ **DE 3409372 A1**

⑯ ⑯ Int. Cl. 4:
A61K 37/12
A 61 L 27/00

⑯ ⑯ ⑯ Aktenzeichen: P 34 09 372.9
⑯ ⑯ ⑯ Anmeldetag: 14. 3. 84
⑯ ⑯ ⑯ Offenlegungstag: 19. 9. 85

DE 3409372 A1

⑯ ⑯ Anmelder:
Dr. Ruhland Nachf. GmbH, 8425 Neustadt, DE

⑯ ⑯ Erfinder:
Antrag auf Nichtnennung

⑯ ⑯ Vertreter:
Eittle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing.
Dr.rer.nat.; Lehn, W., Dipl.-Ing.; Füchsle, K.,
Dipl.-Ing.; Hansen, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Brauns, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Görg, K.,
Dipl.-Ing.; Kohlmann, K., Dipl.-Ing., Pat.-Anw.; Nette,
A., Rechtsanw., 8000 München

*Deutsche
Bundeseigentum*

⑯ ⑯ Material zum Vitalisieren von Implantatoberflächen

Material zum Vitalisieren von Implantatoberflächen auf Basis von resorbierbaren Biopolymeren, welches in Kombination

- (1) (a) Kollagen und/oder Fibrinogen oder
- (b) Kollagen und/oder Fibrinogen mit einem oder mehreren der nachfolgenden Biopolymeren: Gelatine, Oxyzellulose, SH-Gruppen-modifiziertes Fibrinogen, SH-Gruppen-modifizierte Gelatine, SH-Gruppen-modifiziertes Kollagen und SH-Gruppen-modifizierte Oxyzellulose,
- (2) einen Arzneimittelwirkstoff in Retardform,
- (3) allogene und xenogene Knochentransplantate und gegebenenfalls
- (4) Calciumphosphat und/oder Apatit

enthält. Beschrieben wird auch ein Material zum Vitalisieren von Gefäß- oder Trachealprothesen, welches die vorgenannten Komponenten (1) und (2) enthält.

DE 3409372 A1

- x -

DR. RUHLAND NACHF. GMBH, STADTPLATZ 7,
8425 NEUSTADT/DONAU

Material zum Vitalisieren von Implantatoberflächen

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Material zum Vitalisieren von Implantatoberflächen auf Basis von resorbierbaren Biopolymeren, dadurch gekennzeichnet, dass es in Kombination enthält

5

(1) (a) Kollagen und/oder Fibrinogen oder
(b) Kollagen und/oder Fibrinogen mit einem oder mehreren der nachfolgenden Biopolymeren:
Gelatine, Oxyzellulose, SH-Gruppen-modifiziertes Fibrinogen, SH-Gruppen-modifizierte Gelatine, SH-Gruppen-modifiziertes Kollagen und SH-Gruppen-modifizierte Oxyzellulose,

10

(2) einen Arzneimittelwirkstoff in Retardform,

15

(3) allogene und xenogene Knochentransplantate
und gegebenenfalls

(4) Calciumphosphat und/oder Apatit.

5

2. Material zum Vitalisieren von Gefäss- oder Trachealprothesen auf Basis von resorbierbaren Biopolymeren, dadurch gekennzeichnet, dass es in Kombination enthält

10

(1) (a) Kollagen und/oder Fibrinogen oder
(b) Kollagen und/oder Fibrinogen mit einem oder mehreren der nachfolgenden Biopolymeren:
Gelatine, Oxyzellulose, SH-Gruppen-modifiziertes Fibrinogen, SH-Gruppen-modifizierte Gelatine, SH-Gruppen-modifiziertes Kollagen und SH-Gruppen-modifizierte Oxyzellulose

15

(2) einen Arzneimittelwirkstoff in Retardform.

20

3. Material gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es in Form einer Hülse, eines geschlossenen Schlauches, als Schwamm oder in Blattform vorliegt.

25

4. Material gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es in Form einer Lösung bzw. Suspension vorliegt, die auf die Implantatoberfläche aufgesprüht werden kann.

30

5. Material gemäss Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass der in Retardform vorliegende Arzneimittelwirkstoff Gentamycin ist.

6. Material gemäss Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Antibiotikum retardiertes Gentamycin ist.

5 7. Material gemäss Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Gentamycin mit Heparin oder Heparinoiden, die als Fraktionen mit geringer oder fehlender antikoagulatorischer Wirkung vorliegen, retardiert ist.

10

15

20

25

30

DR. RUHLAND NACHF. GMBH, STADTPLATZ 7,
8425 NEUSTADT/DONAU

Material zum Vitalisieren von Implantatoberflächen

Bei der Endoprothetik werden die Implantate meistens durch sogenannte Knochenzemente fixiert. Knochenzemente, z.B. solche auf Basis von Acrylaten, haben den Nachteil, dass durch die in der Polymerisationsphase 5 auftretende Wärme lokale Knochennekrosen entstehen können und ausserdem in der Umgebung des Acrylatklebstoffes die Knochenregeneration verhindert oder zumindest gestört wird.

10 Bekannt ist auch das Einbringen von Endoprothesen ohne Knochenzement. Hierbei wird durch geeignet ausgebildete Oberflächen die Haftung und Fixierung der Endoprothese im Knochen gewährleistet. Ein Nachteil bei den 15 zementlosen Implantaten besteht in der starken Blutung während und nach der Operation. Diese Blutungen können

durch die Knochenzemente in erheblichem Masse unterbunden werden, weil durch die klebenden Bestandteile der formschliessenden Knochenzemente die Blutstillung eingeleitet wurde. Fällt diese blutstillende Wirkung fort, so sind die Blutverluste während und nach der

5 Operation sehr hoch.

Neben den intra- und postoperativen Problemen bei den zementfreien Endoprothesen ist es wesentlich, dass

10 eine Vitalisierung an der Implantatoberfläche erfolgt, um durch eine Beschleunigung der Knochenheilung eine gute Fixierung des Implantatmaterials mit den Knochen zu erzielen. Darüber hinaus ist es auch wesentlich, dass intra- und postoperativ eine ausreichende Infektionsprophylaxe und Infektionstherapie vorliegt. Dies

15 wird derzeit durch Antibiotikazusatz im Knochenzement erreicht.

Auch bei Gefäss- oder Trachealprothesen besteht das

20 Bedürfnis, dass intra- und postoperativ eine blutstillende Wirkung und eine ausreichende Infektionsprophylaxe und Infektionstherapie vorliegt.

Es ist bekannt, bioresorbierbare Materialien, wie Kollagen, in den menschlichen Körper einzuführen, um damit Knochen- oder Gewebedefekte auszufüllen. Bekannt ist auch die blutstillende Wirkung solcher Implantate.

25 Aus der DE-OS 30 37 513 A-1 ist eine kollagene Wundauflage bekannt, bei der Kollagen in Kombination mit einem resorbierbaren Biopolymer, wie Fibrinogen, SH-Gruppen-modifizierter Gelatine und/oder SH-Gruppen-modifiziertem Kollagen oder SH-Gruppen-modifizier-

30

ter Oxyzellulose vorliegt. Bekannt ist auch, dass solche Kollagenwundaflagen einen Arzneimittelwirkstoff, z.B. ein Antibiotikum, enthalten können.

5 Aufgabe der Erfindung ist es, für Endoprothesen ein Material zur Verfügung zu stellen, welches die folgenden Eigenschaften aufweist:

10 (a) das Material soll die Haftung zwischen der Implantatoberfläche, d.h. der Oberfläche der Endoprothese, und dem Knochen verbessern;

15 (b) es soll intra- und postoperativ blutstillend wirken;

(c) es soll resorbierbar sein und die Knochenbildung anregen;

20 (d) es soll einer lokalen Knocheninfektion im Implantatlager vorbeugen und/oder eine bestehende Osteomyelitis sanieren.

Bei Gefäss- und Endoprothesen soll aufgabengemäss ein Material zur Verfügung gestellt werden, welches folgende Eigenschaften aufweist:

(a) das Material soll die Haftung zwischen der Implantatoberfläche und dem umgebenden Gewebe verbessern;

30 (b) es soll intra- und postoperativ blutstillend wirken;

(c) es soll resorbierbar sein; und

(d) es soll einer lokalen Infektion im Operationsgebiet vorbeugen.

5

Ausgehend von den bekannten gewebeverklebbaren kollagenen Wundauflagen wurde nun gefunden, dass diese Aufgabe hervorragend durch ein Material gelöst werden kann, welches in Kombination enthält:

10

(1) (a) Kollagen und/oder Fibrinogen oder
(b) Kollagen und/oder Fibrinogen mit einem oder mehreren der nachfolgenden Biopolymeren:

15

Gelatine, Oxyzellulose, SH-Gruppen-modifiziertes Fibrinogen, SH-Gruppen-modifizierte Gelatine, SH-Gruppen-modifiziertes Kollagen und SH-Gruppen-modifizierte Oxyzellulose,

(2) einen Arzneimittelwirkstoff in Retardform.

20

Ein Material, enthaltend in Kombination die Komponenten (1) und (2) ist zum Umhüllen von Gefäss- oder Trachealprothesen geeignet. Für Endoprothesen sind zusätzlich zu den Komponenten (1) und (2) noch enthalten

25

(3) allogene und xenogene Knochentransplantate sowie gegebenenfalls

(4) Calciumphosphat und/oder Apatit.

30

Bei der Verwendung von Endoprothesen kann das Material in Form einer Hülse oder eines geschlossenen Schlauches oder eines Rohres, das über den in den Knochen

10 einzuführenden Teil der Endoprothese gezogen wird, oder bereits am Implantat als Fertigprodukt haftend vorliegen. Ebenso kann es bei seiner Anwendung aber zuerst in die zur Aufnahme des Implantats vorgesehene Knochenöffnung eingeführt werden und wirkt dann nach dem Einführen des Implantats als eine Art Dübel. Das Material kann in Blattform, die um die Oberfläche des Implantats gelegt wird, vorliegen oder auch in Schwammform. Es kann als Beschichtung auf der Implantatoberfläche aufgebracht sein.

15 Die wesentlichen Komponenten des erfindungsgemässen Materials sind:

20 (1) (a) Kollagen und/oder Fibrinogen oder
(b) Kollagen und/oder Fibrinogen mit einem oder mehreren der nachfolgenden Biopolymeren:
Gelatine, Oxyzellulose, SH-Gruppen-modifiziertes Fibrinogen, SH-Gruppen-modifizierte Gelatine, SH-Gruppen-modifiziertes Kollagen und SH-Gruppen-modifizierte Oxyzellulose.

25 Die Einführung von SH-Gruppen in Kollagen, Gelatine oder regenerierte Oxyzellulose kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Beispielsweise kann man gemäss der Vorschrift von Benesch & Benesch in "Proceedings of the National Academy of Science of the USA, Washington", Bd. 44, 1958, S. 848 bis 853 arbeiten.

30 Bei dieser Arbeitsweise wird eine SH-Gruppe nicht direkt, sondern über einen "Spacer" an die Peptidkette oder an die Kohlenhydratkette gebunden. Auf diese Weise entsteht das im Rahmen der Erfindung als "SH-Gruppen-modifiziert" bezeichnete Biopolymer.

Die Einführung von SH-Gruppen in Kollagen kann aber auch dadurch erfolgen, dass man eine SH-Gruppen-modifizierte Gelatine, oder eine entsprechend modifizierte regenerierte Oxycellulose auf Kollagen aufbringt oder 5 mittels eines Gradientenmischers einmischt.

Besonders vorteilhaft ist die Kombination von Kollagen mit Fibrinogen. Dabei kann das Fibrinogen aus einer Cohn-Faktion (aus Zitratplasma gewonnenes Fibrinogen) 10 stammen; eine solche Fraktion enthält ausserdem auch die für die Blutgerinnung wichtigen Faktoren V und VIII.

Weiterhin enthält das Material einen Wirkstoff in 15 Retardform (2) und zwar vorzugsweise einen Wirkstoff für die Infektionsprophylaxe und -behandlung. Hierfür sind die bekannten Antibiotika, z.B. Gentamycin, geeignet. Um eine optimale lokale Antibiotikatherapie durchzuführen, soll das Antibiotikum entsprechend der 20 jeweils bekannten Tageshöchstdosis von der Retardformulierung freigegeben werden, um dadurch von Anfang an einen hohen Wirkspiegel zu erreichen. Bioresorbierbare Retardformen der Wirkstoffe sind beispielsweise solche, die einen Wirkstoff an regenerierter Oxycellulose 25 gebunden enthalten, oder Komplexverbindungen aus Aminoglykosiden bzw. anderen basischen Antibiotika mit gewebeverträglichen sulfatierten Polysacchariden, wie Heparin oder Heparinoide von Fraktionen mit geringer bzw. fehlender antikoagulatorischer Wirkung.

30 Die allogen und xenogenen Knochentransplantate (3) liegen in zerkleinerter Form vor.

für Endoprothesen sind schliesslich noch knochenbildende Stoffe, wie Calciumphosphat und/oder Apatit (4) vorteilhaft anwendbar.

5 Das erfindungsgemäss verwendete Kollagen kann wie folgt hergestellt werden:

Von allen Pigmentschichten und Muskelresten befreite frische Rindersehnen wurden homogenisiert und eine 10 Menge, die 100 g Trockengewicht entspricht, in 3 l 0,05 m Citratpuffer (pH 3,7) 24 Stunden lang extrahiert und anschliessend gegen 1 % Essigsäure 12 Stunden lang dialysiert.

15 Das in 3 l 1 %-iger Essigsäure suspendierte Gewebe wird 48 Stunden bei 15°C unter ständigem Rühren mit Pepsin im Verhältnis Kollagen : Pepsin = 50 : 1 inkubiert.

20 Der Ansatz wird mit 1 %-iger Essigsäure auf 5 Liter verdünnt und durch Zentrifugation von den ungelösten Sehnenfragmenten befreit.

25 Die viskose Kollagenlösung wird gegen alkalisiertes Leitungswasser (pH 8,0) dialysiert und dann scharf zentrifugiert. Der Rückstand wird erneut in 5 Liter 1 %-iger Essigsäure gelöst und dialysiert. Dieser Vorgang wird wiederholt, bis das Gewichtsverhältnis Stickstoff : Hydroxyprolin < 3 ist.

30

(Verhältnis N/Hyp = $\frac{\text{mg N}}{\text{mg Hyp}}$

gemäss J. Mol. Bio. 44, 1969, Seite 161).

Nach dem letzten Dialysieren wird mittels 0,05 %-iger Essigsäure eine 1,5 %-ige Kollagenlösung hergestellt, die für die nachfolgenden Versuche Verwendung findet.

- 5 In diese Lösung werden nun die Komponenten (2) (Arzneimittelwirkstoff in Retardform), sowie gegebenenfalls (3) (allogene und xenogene Knochentransplantate) und (4) (Calciumphosphat und/oder Apatit) gegeben.
- 10 Aus der die Komponenten (1), (2) und gegebenenfalls (3) und (4) enthaltenden Lösung wird nun in an sich bekannter Weise ein Kollagenschwamm durch Gefrier-trocknung hergestellt.
- 15 Der so erhaltene Kollagenschwamm kann zu einer Faszie verdichtet werden und ist zum Umhüllen von Implantat-oberflächen geeignet. Er kann auch in an sich bekannter Weise zu einem Schlauch oder Rohr extrudiert werden und kann dann über die Oberfläche des Implantats gezogen werden.

20 Schliesslich ist es auch möglich, zunächst nur den reinen Kollagenschwamm herzustellen und dann das resorbierbare Biopolymere sowie gegebenenfalls die Komponenten (3) und (4) auf die Oberfläche des Schwamms aufzusprühen oder aufzustreuen und dort mechanisch zu binden, z.B. durch Verpressen.

25 Bei der Herstellung des erfindungsgemässen Materials kann man von vornherein aseptisch arbeiten. Ebenso ist es möglich, das Material, nachdem es in fertiger Form vorliegt, in üblicher Weise, z.B. mittels Ethylenoxid

oder durch Bestrahlung zu sterilisieren, soweit die biologischen Materialien und Arzneistoffe sterilisierbar sind.

5 Kollagen in Kombination mit Fibrinogen kann auch in folgender Weise hergestellt werden:

10 Es werden zunächst 100 ml einer 0,5 bis 1 %-igen Kollagenlösung in eine Metallform von 10 x 10 cm gegeben, nach üblicher Technik gefriergetrocknet und der resultierende Schwamm wird dann sterilisiert. Unter aseptischen Bedingungen wird nun dieser sterilisierte Kollagenschwamm mit einer Fibrinogenlösung besprüht, wobei pro Quadratzentimeter Kollagenoberfläche 0,5 bis 10 mg 15 Fibrinogen aufgetragen werden.

20 Anschliessend oder auch zusammen mit dem Aufsprühen der Fibrinogenlösung können die Arzneimittelwirkstoffe in Retardform und die allogenen und xenogenen Knochentransplantate sowie Calciumphosphat zugegeben werden.

25 Die Komponenten (1) bis (4) können in den erfindungsgemässen Materialien in wechselnden, den jeweiligen Erfordernissen angepassten Anteilen vorliegen. So besteht beispielsweise ein Material zum Umhüllen von Gefäss- oder Trachealprothesen aus 20 bis 60 % Kollagen, 20 bis 40 % Gentamycin in Retardform (wobei die Prozentsätze auf den Gentamycinwirkstoff bezogen sind) und 5 bis 60 % Fibrinogen. Ein geeignetes Material 30 enthält z.B. 80 % Kollagen, 28 % Gentamycinwirkstoff (retardisiert) und 54 % Fibrinogen.

Für die Verwendung in Endoprothesen enthält ein geeignetes Material beispielsweise 1 bis 20 % Kollagen, 0,5 bis 8 % Gentamycin, 2 bis 20 % Fibrinogen, 10 bis 70 % Spongiosa und 5 bis 40 % Apatit, wobei ein spezielles
5 Material die vorgenannten Komponenten in Mengen von 2, 4, 8, 52 und 34 % enthält.

Ein weiteres für Endoprothesen geeignetes Material enthält 5 bis 30 % Fibrinogen, 10 bis 70 % Spongiosa, 10 5 bis 30 % Apatit und 1 bis 8 % Gentamycin und im speziellen Fall die vorgenannten Komponenten in Mengen von 10, 65, 20 und 5 %.

Dabei sind die Prozentsätze alle auf das Gewicht bezogen und zwar bezogen auf Trockensubstanz, bei der Spongiosa jedoch auf den Zustand bezogen, in welchem
15 die Spongiosa vorliegt.

20

25

30